



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Ana Filipa Carvalho de Lima
Efeitos metabólicos dos
antipsicóticos na
Esquizofrenia

março, 2012

FMUP

Ana Filipa Carvalho de Lima
Efeitos metabólicos dos antipsicóticos
na Esquizofrenia

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria e Saúde Mental

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Cassilda Susana Freitas Costa

março, 2012

Projeto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Ana Filipa Carvalho de Lima, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801120, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 28/02/2012

Assinatura: Ana Filipa Carvalho de Lima

Nome: Ana Filipa Carvalho de Lima

Endereço electrónico: med05120@med.up.pt **Telemóvel:** +351938921209

Número do Bilhete de Identidade: 13186970

Título da Monografia: Efeitos metabólicos dos antipsicóticos na Esquizofrenia

Orientador: Cassilda Susana Freitas Costa

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto: Psiquiatria e Saúde Mental

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 28/02/2012

Assinatura: Ana Filipa Carvalho de Lima

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Doutora Cassilda Costa, pela total disponibilidade, tempo dispendido e toda a ajuda prestada durante a elaboração desta monografia.

Resumo

Os antipsicóticos típicos foram o tratamento de escolha da esquizofrenia até 1990, altura em que surgiram os antipsicóticos atípicos, com menores efeitos extrapiramidais e maior eficácia no controlo dos sintomas quando comparados com os primeiros. No entanto, verificou-se que o seu uso se associa a uma maior incidência de aumento ponderal, dislipidemia, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2, o que contribui para a elevada prevalência da síndrome metabólica nos indivíduos esquizofrénicos e, consequentemente, aumento do risco de doenças cardiovasculares. Quando se comparam alguns antipsicóticos atípicos verifica-se que o risco de efeitos metabólicos é superior com a olanzapina e clozapina, intermédio com a risperidona e quetiapina, e menor com o aripiprazole e ziprasidona. É, por isso, muito importante realçar a necessidade de pesquisar a presença de história pessoal e familiar de obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial e de doenças cardiovasculares, e avaliar altura e peso (cálculo do índice de massa corporal), perímetro abdominal, pressão arterial, glicemia e perfil lipídico em jejum previamente à instituição de antipsicóticos atípicos, assim como a monitorização do peso às 4, 8 e 12 semanas e de todos os parâmetros de 3 em 3 meses após o início do tratamento. Uma alimentação saudável e exercício físico regular devem ser encorajados, assim como a utilização de fármacos como os anti-hipertensores, estatinas, antidiabéticos para controlar os diferentes parâmetros da síndrome metabólica que possam surgir ou agravar com os antipsicóticos atípicos, de forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-Chave: Esquizofrenia, Antipsicóticos atípicos, Síndrome metabólica, Dislipidemia, Diabetes mellitus, Obesidade

Abstract

Typical antipsychotics were the treatment of choice for schizophrenia until 1990, when the atypical antipsychotics arose, with fewer extrapyramidal side effects and greater effectiveness in controlling symptoms compared with the first ones. However, it was verified that their use is associated with higher incidence of weight gain, dyslipidemia, glucose intolerance and diabetes mellitus type 2, which contributes to the high prevalence of metabolic syndrome in individuals with schizophrenia and, therefore, increase the risk of cardiovascular disease. The comparison between some atypical antipsychotics showed that the risk of metabolic effects is higher with olanzapine and clozapine, intermediate with risperidone and quetiapine, and lower with aripiprazole and ziprasidone. Thus, it's very important to enhance the need to investigate the presence of personal and family history of obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular disease, and to evaluate height and weight (calculate body mass index), waist circumference, blood pressure, fasting blood glucose and fasting lipid profile before the introduction of atypical antipsychotics, as well as monitoring the weight at 4, 8 and 12 weeks and all parameters every 3 months after treatment initiation. Healthy food and regular physical exercise should be encouraged, as well as the use of drugs such as antihypertensive, statins, antidiabetic agents to control the different parameters of the metabolic syndrome that may arise or worsen with the atypical antipsychotics, in order to improve the patients' quality of life.

Keywords: Schizophrenia, Atypical antipsychotics, Metabolic syndrome, Dyslipidemia, Diabetes mellitus, Obesity

Índice

Lista de abreviaturas e siglas	9
Introdução	10
Material e Métodos	12
Resultados	13
Síndrome metabólica	13
Aumento ponderal e obesidade	14
Dislipidemia	18
Intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2	21
Risco cardiovascular	23
Monitorização e tratamento	24
Conclusão	27
Referências	29
Anexos	34

Lista de abreviaturas e siglas

AA – antipsicóticos atípicos

AAS – ácido acetilsalicílico

ADA – American Diabetes Association

APA – American Psychiatric Association

CAFE - Comparison of Atypicals in First Episode psychosis

CATIE – Clinical Antipsychotic Trial in Intervention Effectiveness

DCV – doenças cardiovasculares

DM – diabetes mellitus

DM 2 – diabetes mellitus tipo 2

EUA – Estados Unidos da América

EUFEIST - European First-Episode Schizophrenia Trial

HTA – hipertensão arterial

IMC – índice de massa corporal

NCEP - National Cholesterol Education Program

NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

OR – odds ratio

PA – pressão arterial

SM – síndrome metabólica

WHO - World Health Organization

Introdução

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica crónica e debilitante, caracterizada por sintomas positivos e negativos tais como alucinações, delírios, isolamento social, e alterações do pensamento, com implicações significativas em termos funcionais. (1) Os indivíduos com esquizofrenia têm, na sua maioria, um estilo de vida desorganizado, apresentando uma maior frequência de tabagismo, dieta desequilibrada, sedentarismo, abuso de substâncias psicoativas e desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares (DCV) comparativamente com a população em geral. (2) Estes fatores contribuem para uma diminuição de 10 anos na esperança média de vida destes doentes. (1,3,4) O estudo CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness) estimou que os doentes esquizofrénicos têm um risco médio de 9,4% no sexo masculino e 6,3% no sexo feminino de desenvolver doença coronária, superior ao risco da população geral dos Estados Unidos da América (EUA) (7,0% e 4,2%, respetivamente). (3)

Os antipsicóticos típicos ou de primeira geração foram considerados como tratamento de primeira linha na esquizofrenia até 1990, altura em que surgiram os antipsicóticos atípicos (AA) ou de segunda geração, que apresentam uma melhor tolerabilidade quanto aos efeitos extrapiramidais e maior eficácia na diminuição dos sintomas negativos. (4-9) No entanto, observou-se que os doentes tratados com AA apresentavam, comparativamente com a população geral, aumento ponderal, desenvolvimento de dislipidemia, hiperglicemia, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), alterações que, associadas ao estilo de vida mais sedentário dos esquizofrénicos, contribuem para o maior risco de desenvolvimento de DCV. (1,5,7,8) Esta constatação despoletou a publicação de *guidelines* para monitorização dos efeitos metabólicos dos AA, elaboradas pela American Diabetes Association (ADA) e American Psychiatric Association (APA), requerendo a monitorização do peso, Índice de Massa Corporal (IMC), perímetro

abdominal, pressão arterial (PA), glicemia em jejum e perfil lipídico, aquando do início do tratamento e periodicamente. (9)

Com exceção da clozapina, a eficácia dos AA difere pouco, devendo a escolha do fármaco a instituir basear-se no perfil de efeitos laterais metabólicos mais ajustado ao quadro clínico. (10) Por esta razão, é relevante realizar uma revisão sistemática com o intuito de esclarecer quais os AA mais associados ao despoletar de alterações metabólicas e quais os que poderão ser utilizados com maior segurança. Para esse efeito, serão comparados os seguintes antipsicóticos: aripiprazole, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Pretende-se, ainda, estabelecer possíveis medidas preventivas e paliativas capazes de evitar ou reduzir os efeitos metabólicos dos fármacos em questão.

Material e Métodos

Foram pesquisados os artigos científicos na base de dados da PubMed e Medscape utilizando a seguinte associação de palavras-chave: metabolic effects AND antipsychotic agents AND schizophrenia. Limitou-se a pesquisa aos artigos referentes a estudos realizados em Humanos, escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, e publicados nos últimos 5 anos. Os artigos foram selecionados com base na qualidade e pertinência do tema. Eliminaram-se os artigos que não disponibilizavam o artigo integral e foram excluídos os artigos que se baseavam em estudos na infância e nos idosos, visto o primeiro surto de esquizofrenia raramente ocorrer antes da puberdade e depois dos 50 anos. Após obter os artigos em texto integral, foram analisadas as suas referências bibliográficas com a finalidade de obter bibliografia adicional. Obteve-se uma amostra final de 49 artigos incluídos nesta revisão.

Resultados

SÍNDROME METABÓLICA

Síndrome metabólica (SM) é a designação dada ao conjunto de fatores de risco ou valores analíticos que propiciam o desenvolvimento de DCV e de DM 2. (2,11,12) Segundo o National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), é necessário constatarem-se pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (perímetro abdominal > 102 cm no sexo masculino e > 88 cm no sexo feminino), triglicerídeos elevados (triglicerídeos em jejum \geq 150 mg/dl), dislipidemia (colesterol HDL em jejum <40 mg/dl no sexo masculino e <50 mg/dl no sexo feminino), hipertensão arterial (HTA) (PA \geq 130/85 mmHg) e hiperglicemia (glicemia em jejum \geq 110 mg/dl). (3,12-14) As *guidelines* da World Health Organization (WHO) acrescentam a resistência à insulina como um dos critérios da SM. (12) Existem ainda autores que consideram o estado pró-inflamatório e pró-trombótico como situações que, associadas aos critérios acima descritos, possam contribuir para o desenvolvimento da SM. (11,13)

Um estudo prospectivo realizado em 120 doentes esquizofrênicos hospitalizados no Centro Psiquiátrico de Jaipur revelou que 11,66% dos doentes desenvolveram SM ao fim de 4 meses de tratamento com AA. O maior número de doentes a desenvolver SM observou-se no grupo tratado com olanzapina (23,3%), enquanto os grupos onde se administrou clozapina e risperidona tiveram percentagens mais baixas (13 e 10%, respetivamente). (4)

No estudo CATIE, a prevalência de SM na esquizofrenia foi estimada em 42,7 % (N=689). (12,13,15) Neste grupo de doentes, o IMC médio era 29,7 Kg/m², 39% apresentavam perímetro abdominal acima do limite, 45,9% tinham HTA, 58,3% tinham hipertrigliceridemia, 55,1% apresentavam colesterol HDL diminuído e 26,5% tinham valores de glicemia em jejum > 100 mg/dl. (13)

Vários estudos atribuem a maior prevalência da SM na esquizofrenia ao estilo de vida adotado pelos doentes (maus hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo), associado ao *stress* crónico e às anomalias do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que ocorrem nestes doentes. (4) Além destes fatores, verifica-se que o tratamento com AA associa-se a aumento ponderal, desenvolvimento de obesidade, de dislipidemia e de DM 2 e consequente aumento do risco cardiovascular. (2,4,12,13) A etiologia destas alterações ainda não está claramente esclarecida apesar de, na generalidade, se acreditar que se deve ao estímulo do apetite, aumento do nível de colesterol e estado de resistência à insulina despoletado pelos AA. Acresce ainda a elevação do mediador inflamatório e produção de citocinas induzidas pela própria patofisiologia da esquizofrenia e pela ação direta dos fármacos em questão. (16) Consequentemente, a prevalência da SM nos esquizofrénicos tratados com AA é 2-4 vezes superior à população geral. (13,17) Os antipsicóticos com maior risco de desenvolvimento de SM são a clozapina e olanzapina, seguidas pela quetiapina e risperidona, e, com menor risco, a ziprasidona e aripiprazole. (12)

AUMENTO PONDERAL E OBESIDADE

A obesidade é mais prevalente nos doentes com esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas crónicas do que na população geral. (18,19) Este facto é explicado pelo estilo de vida menos saudável, com despreocupação pela imagem corporal, sedentarismo e poucos recursos económicos para aceder a uma dieta equilibrada e ao apoio dos sistemas de saúde. (16) O aumento de peso é um efeito adverso comum dos AA, que pode ocorrer rapidamente e é de difícil controlo. Quando a dose utilizada se encontra dentro da janela terapêutica, o aumento de peso não é dependente da dose. (20)

Em 2001, a NCEP ATP III realçou a importância de avaliar e tratar precocemente cada componente da SM, elaborando critérios de diagnóstico e tendo adotado o perímetro abdominal como melhor meio de estimar a gordura abdominal. (3,12-14,17,21) A avaliação

do perímetro abdominal revelou uma associação mais forte com os fatores de risco cardio-metabólicos comparativamente com a adiposidade geral avaliada através do IMC. (21) O excesso de peso que ocorre associado à toma dos AA é de extrema relevância por duas razões. Primeiro, indivíduos com excesso de peso têm risco acrescido de mortalidade cardiovascular. Segundo, os doentes esquizofrênicos têm uma fraca aderência à terapêutica; logo, se verificarem que a terapêutica está associada ao aumento de peso, irão suspender a mesma, resultando no agravamento do quadro clínico e na consequente diminuição da qualidade de vida. (5)

Os mecanismos através dos quais os AA induzem aumento de peso incluem a estimulação do apetite, a diminuição da atividade física e a alteração direta da regulação metabólica. A patofisiologia do aumento de peso é mediada pelos recetores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e histamina). (4,13) Os AA estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controlo da saciedade e do peso. Outros fatores como a diminuição da atividade física (secundária à sedação provocada por alguns desses fármacos), o aumento da sede, levando à ingestão excessiva de líquidos adocicados, também devem ser considerados. A transmissão mediada por recetores α -adrenérgicos parece estimular o apetite, enquanto aquela mediada por recetores β -adrenérgicos, histaminérgicos e dopaminérgicos confere saciedade. A relação com os recetores serotoninérgicos é mais complexa, sendo a estimulação de alguns subtipos responsável pela sensação de saciedade e pela perda de peso. (22) O bloqueio dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C} provoca aumento do apetite. (1,4,5,22) O bloqueio de recetores H₁ está envolvido no aumento do apetite e consequente aumento de peso. (4,22,23)

Allison et al. (24) publicaram uma meta-análise com mais de 80 estudos incluídos e com cerca de 30.000 pacientes analisados, em que se incluem antipsicóticos de primeira e segunda geração, reportando um aumento de peso ao fim de 10 semanas de 4,4 Kg com

clozapina, 4,1 Kg com olanzapina, 2,1 Kg com risperidona e 0,04 Kg com ziprasidona. Os resultados a longo prazo mostraram que, ao fim de um ano, a olanzapina provocava aumento de 12 Kg, 3,6 Kg com quetiapina, 2 Kg com risperidona e 1 Kg com ziprasidona e aripiprazole. (5,16,22)

No estudo Comparison of Atypicals in First Episode psychosis (CAFE), 400 doentes foram aleatoriamente tratados com olanzapina (n=133), quetiapina (n=134) ou risperidona (n=133) durante 52 semanas. No início do tratamento, 31% dos doentes tinham excesso de peso e 18% eram obesos. Após 12 semanas, o aumento de peso e IMC foi significativo no grupo tratado com olanzapina quando comparado com risperidona ou quetiapina. O aumento ponderal foi de 7,1 Kg com olanzapina, 3,9 Kg com risperidona e 3,6 Kg com quetiapina. O aumento de peso superior a 7% ocorreu em 59,8% do grupo da olanzapina, 32,5% da risperidona e 29,2% da quetiapina. Após 52 semanas, o aumento de peso no grupo a tomar olanzapina foi de 11 Kg, 6,4 Kg com risperidona e 5,5 Kg com quetiapina. O aumento de peso por mês foi de 1,8 Kg na olanzapina, 1,29 kg na risperidona e 1,27 kg na quetiapina. O aumento do IMC superior a uma unidade ocorreu em 88,6% dos doentes a tomar olanzapina, comparado com 69,7% a tomar risperidona e 63,3% a tomar quetiapina. O aumento de peso superior a 7% ocorreu em 80% da olanzapina, 57,6% da risperidona e 50,0% da quetiapina. (5,24)

Mulheres jovens com psicose precoce parecem estar mais propensas a modificações de peso. Mais de metade do peso total ganho ocorre durante os primeiros 3 meses de tratamento. Tendo em conta o aumento de peso, a quetiapina e a risperidona têm melhor perfil do que a olanzapina, apesar de também em 50% destes grupos se observar aumento de peso substancial. (25)

Em dois grandes estudos duplamente-cegos, randomizados, envolvendo doentes com psicose precoce, o aumento de peso foi de 4,5 e 7,3 Kg após 12 semanas e 7,7 e 15,4 Kg após 2 anos de tratamento com risperidona e olanzapina, respetivamente. No ensaio

European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST), o aumento de peso com olanzapina e quetiapina após um ano foi de 14,1 e 10,4 Kg respetivamente. (25)

C. Rummel-Kluge et al. (26) realizaram uma meta-análise que revelou que a clozapina se associa a um aumento de peso superior comparativamente com a risperidona. A olanzapina produz maior aumento de peso que o amisulpride, aripiprazole, quetiapina, risperidona e ziprasidona. O aumento de peso é rápido nas primeiras semanas e depois diminui gradualmente até que o peso atinge um *plateau* após vários meses (após 4-9 meses para a olanzapina e após 42-46 meses para a clozapina). (27)

No estudo CATIE, 1493 doentes foram aleatoriamente tratados com olanzapina, ferfenazina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona durante 18 meses. Os doentes tratados com olanzapina aumentaram 0,9Kg/mês e numa grande proporção destes o ganho foi superior a 7% do seu peso. Os doentes a tomar quetiapina e risperidona mostraram um aumento de peso mínimo (0,5 e 0,36 Kg/mês) e os tratados com ziprasidona diminuíram de peso (-0,72 Kg/mês). (5,12,22,28,29)

Meltzer et al. (30) avaliaram o peso e a melhoria da psicose após 6 semanas e após 6 meses do tratamento com clozapina em 74 doentes. A relação entre o aumento de peso e a resposta à terapêutica era moderada no início do tratamento mas tornou-se significativa a longo-prazo. O estudo retrospectivo de 96 doentes hospitalizados com esquizofrenia, dos quais 55 foram incluídos, o aumento de peso médio ao fim de 8 anos foi de 11,7Kg. Destes doentes, 30,9% tiveram uma boa resposta inicial e apresentaram um aumento de peso de 13,8 Kg. Os restantes 38 doentes não tiveram resposta significativa e o seu aumento de peso médio foi de 4,5 Kg. As regressões lineares múltiplas mostraram que tanto uma boa resposta inicial ao tratamento como um IMC baixo estão associados a maior aumento de peso. Estudos prévios revelaram que doentes com IMC baixo no início do tratamento sofreram maior aumento de peso quando tratados com clozapina e olanzapina. (31)

O tratamento durante um ano com aripiprazole associou-se a um aumento de 1 Kg, 2-3 Kg com quetiapina ou risperidona e aumento superior a 6 Kg com olanzapina. (2,19) Tendo em conta os vários estudos realizados, conclui-se que o aumento de peso é maior nos doentes tratados com clozapina e olanzapina, intermédio com quetiapina e risperidona e menor com aripiprazole e ziprasidona. (2,4,13,19,20)

DISLIPIDEMIA

Anomalias do perfil lipídico têm sido observadas em pacientes tratados com clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona. Estas alterações têm sido fortemente associadas ao aumento ponderal concomitante. Assim, quanto maior o aumento de peso causado pelo AA, maior será a probabilidade de desencadear dislipidemia. (5,16,22,25) No entanto, verificaram-se alterações do perfil lipídico em indivíduos sem aumento ponderal ou obesidade, implicando um mecanismo direto através do qual os AA afetam o metabolismo lipídico, ou uma desvalorização das pequenas mas críticas alterações do tecido adiposo (sem que se verifique aumento de peso) capazes de aumentarem o risco de dislipidemia. O aumento da gordura abdominal está associado ao aumento das LDL e diminuição do HDL. O NCEP ATP III identificou o nível de LDL como alvo principal para diminuição do risco de DCV. (19) As mulheres mostram um aumento superior dos níveis de triglicerídeos e uma menor alteração dos níveis de LDL comparativamente com os homens. O HDL é um melhor preditor de risco nas mulheres e os triglicerídeos um preditor independente de risco de DCV na pós-menopausa. (23)

Apesar dos dados disponíveis sobre dislipidemia na esquizofrenia serem escassos, os resultados sugerem que os efeitos mais marcados ocorrem com a clozapina e olanzapina, provocando maior elevação de colesterol LDL, diminuição de colesterol HDL e aumento dos triglicerídeos. O aripiprazole e a ziprasidona apresentam os menores efeitos. (16,22,27)

Alméras et al. (32) avaliaram pacientes após 6 meses de uso de olanzapina e risperidona. O uso de olanzapina associou-se a aumento da trigliceridemia, a níveis elevados de apolipoproteína B, a menores níveis de HDL e a menor diâmetro das partículas LDL, se comparado ao uso de risperidona ou ao grupo controlo. (22)

No estudo realizado por Simpson et al. (33) a ziprasidona, ao contrário da olanzapina, não se associou a elevação de níveis de colesterol total, LDL ou triglicérides; nenhum alterou significativamente os níveis de HDL. (22)

Koro et al. (34) analisaram os dados correspondentes a 18.000 doentes com esquizofrenia e constataram que o uso da clozapina se associa a um aumento de 5 vezes da incidência de dislipidemia se comparada com o grupo controlo, e de três vezes se comparada aos antipsicóticos típicos. (16,22)

Um estudo realizado no Reino Unido no qual foram examinados dados de 19.600 indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, observou-se que a dislipidemia era mais frequente nos tratados com olanzapina quando comparados com doentes não tratados com antipsicóticos (OR: 4.5) ou tratados com antipsicóticos típicos (OR: 3.36). Em contraste, a risperidona não estava associada a aumento do risco de dislipidemia. (2)

Lambert et al. (35) compararam o risco de dislipidemia entre os indivíduos com esquizofrenia medicados com AA e indivíduos medicados com os antipsicóticos típicos. As análises foram efetuadas às 12, 24 e 52 semanas de tratamento. Às 12 semanas, a olanzapina tinha risco de dislipidemia aumentado (OR: 1.20) comparada com outros AA. A clozapina (OR: 1.16), risperidona (OR: 1.00) ou quetiapina (OR: 1.01) não aumentavam o risco. Apesar do OR da clozapina ser significativa às 24 semanas, os resultados não diferiram muito ao fim das 24 e 52 semanas. (11)

Um ensaio clínico, duplamente cego, realizado por Lindenmayer et al. (36) em 157 doentes, mostrou um aumento significativo do colesterol total às 8 semanas, tendo

aumentado 14,7 mg/dl e 12,3 mg/dl nos doentes tratados com clozapina e olanzapina, respetivamente. Às 14 semanas, os doentes a tomar clozapina aumentaram 20,1 mg/dl, enquanto o aumento não foi significativo para a risperidona e olanzapina. (5,22)

Chaggar et al. (37) concluíram que a olanzapina é o AA com pior perfil lipídico, a quetiapina e clozapina têm um efeito modesto, e o aripiprazole e ziprasidona têm efeito neutro. (5,20)

No estudo CATIE, os doentes tratados com olanzapina viram o seu colesterol total aumentar ($9,7 \pm 2,1$ mg/dl), assim como os triglicerídeos ($42,9 \pm 8,4$ mg/dl), o mesmo sendo verificado com a quetiapina ($6,5 \pm 5,3$ mg/dl e $39,3 \pm 22,1$ mg/dl, respetivamente). A risperidona diminuiu o nível dos triglicerídeos ($-5,2 \pm 21,6$ mg/dl) e de colesterol total ($-3,1 \pm 5,2$ mg/dl), assim como a ziprasidona ($-3,5 \pm 20,9$ mg/dl e $-10,7 \pm 5,2$ mg/dl, respetivamente). (11,22)

Num estudo realizado em doentes esquizofrénicos hospitalizados, não se verificaram diferenças nos efeitos sobre os lipídeos em jejum ao fim de 5 meses de tratamento com olanzapina ou risperidona. Contrariamente ao verificado em jejum, os valores lipídicos após ingestão estavam aumentados no grupo tratado com olanzapina quando comparado com o grupo da risperidona. Os triglicerídeos, VLDL e colesterol LDL estavam aumentados após as refeições nos doentes tratados com olanzapina ao fim de 2 meses, enquanto com a risperidona estas alterações não eram tão significativas. Em relação ao significado do aumento pós-prandial do perfil lipídico, dados recentes sugerem que os níveis de triglicerídeos podem ser um fator importante no aumento do risco cardiovascular, pois o dano arterial ocorre principalmente durante o período pós-prandial, quando as partículas ricas em triglicerídeos estão em níveis elevados e penetram nas células arteriais da camada íntima. (38)

INTOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Alguns estudos realizados em doentes com primeiro surto de esquizofrenia e sem tratamento prévio calcularam que a prevalência de DM 2 nestes doentes é 2-3 vezes superior ao da população geral, o que sugere uma associação genética entre a esquizofrenia e a intolerância à glicose e DM 2. (2,5,17,19,39) O facto dos familiares em primeiro grau não afetados pela doença apresentarem também maior prevalência de DM 2 (19-30%) corrobora essa possível associação. (16,17) Em acréscimo, os indivíduos com doença mental crónica têm, geralmente, maus hábitos de saúde, incluindo tabagismo, inatividade física, consumo excessivo de álcool, dieta desequilibrada e com excesso de sal, o que poderá também contribuir para a elevada prevalência encontrada. (19,40)

Os AA podem contribuir para várias anomalias glicémicas, desde a resistência moderada à insulina à cetoacidose diabética, assim como para o agravamento do controlo glicémico nos doentes com diabetes pré-existente. (20) A obesidade pré-tratamento, HTA, história prévia de alterações da regulação da glicose e história familiar de diabetes mellitus (DM) são fatores de risco para o desenvolvimento de DM 2 induzida por AA. A diminuição da sensibilidade à insulina, consequente ao aumento da adiposidade visceral, é o principal mecanismo pelo qual o excesso de peso leva a disfunções do metabolismo glicídico. Sowell et al. (41) e Newcomer et al. (42) compararam a sensibilidade à insulina em pacientes a tomar AA e em grupos-controlo e constataram que o aumento da resistência à insulina se associa fortemente ao aumento da adiposidade. (22)

A resistência à insulina e hiperinsulinemia estão tipicamente associadas a níveis de triglicérideos em jejum elevados, níveis diminuídos de HDL e níveis elevados de LDL. (13,19) Inicialmente, a insuficiência insulínica é evidente como hiperglicemia pós-prandial mas, com a progressiva perda de secreção de insulina, a produção hepática de glicose fica desregulada, resultando em hiperglicemia em jejum. Os transportadores de glicose são regulados pela insulina e transferem ativamente glicose para os tecidos periféricos. A

atenuação direta por parte dos AA sobre a função dos transportadores resulta na elevação dos níveis circulantes de glicose e hipersecreção compensatória de insulina, reduzindo a sensibilidade à insulina e iniciando a cascata que culmina no aparecimento de DM 2. (13) O bloqueio de recetores 5-HT_{1A} nas células pancreáticas α e a inibição da libertação de insulina pelos recetores α_2 -adrenérgicos têm sido também apontados como possíveis causas. (22)

Embora a maior parte dos casos de hiperglicemia e DM 2 provocados por AA esteja associada a um aumento ponderal, um número significativo ocorre em pacientes não-obesos, especialmente se medicados com clozapina ou olanzapina, (16,19,20,22) colocando-se a hipótese dos AA exercerem efeitos diretos sobre a função das células pancreáticas β . (16) Howes et al. (43) acompanharam, durante 2,5 meses, 20 pacientes com esquizofrenia medicados com clozapina e encontraram aumentos significativos da glicemia em jejum não correlacionados com aumento do IMC. Henderson et al. (44) avaliaram 36 pacientes com esquizofrenia e demonstraram que olanzapina e clozapina provocam resistência à insulina significativamente superior à risperidona, apesar de não haver indivíduos obesos na amostra. (22)

Nos estudos realizados no Centro Psiquiátrico de Jaipur verificou-se um aumento da glicemia em jejum com a clozapina e olanzapina, enquanto o aumento não terá sido tão marcado para a risperidona ou haloperidol. Resultados semelhantes foram obtidos por Jean-Pierre et al. e Perez Iglesias. (4)

Leslie e Rosenheck (45) estudaram a incidência de DM em 56.849 doentes durante um ano. O risco de DM 2 com clozapina ou olanzapina estava aumentado cerca de 1.57 e 1.15 respetivamente, enquanto o aumento não foi significativo na risperidona ou quetiapina. (5)

No estudo CATIE, verificou-se que a olanzapina provoca o maior aumento da glicemia e da Hb_{A1C} (9,7 \pm 2,1 mg/dl e 0,97 \pm 0,3%, respetivamente), comparado com a

risperidona ($6,9 \pm 5,8$ mg/dl e $0,49 \pm 0,3\%$), quetiapina ($1,2 \pm 6,0$ mg/dl e $0,61 \pm 0,3\%$) e ziprasidona ($0,8 \pm 5,6$ mg/dl e $0,46 \pm 0,3\%$). (2,5,11,12)

A título de conclusão, os AA com maior risco de desenvolver DM 2 são a clozapina e olanzapina, seguidos pela quetiapina e risperidona, e, com menor risco, aripiprazole e ziprasidona. (13,18,40)

RISCO CARDIOVASCULAR

O aumento ponderal, a dislipidemia, a resistência à insulina e DM 2 provocados pela toma de AA, associados ao estilo de vida dos doentes com esquizofrenia, contribuem para um risco aumentado de desenvolvimento de DCV. (1,2,5,7,8) Os doentes com SM têm um risco 2-3 vezes superior de mortalidade cardiovascular e um risco 2 vezes superior de mortalidade de qualquer etiologia, comparado com a população geral. (45) Em 2001, a NCEP ATP III realçou a importância de monitorizar e tratar cada um dos parâmetros da SM, tendo adotado o perímetro abdominal como melhor meio de calcular a adiposidade abdominal. A adiposidade abdominal avaliada através do perímetro abdominal tem uma relação mais consistente com os fatores de risco cardio-metabólicos do que se avaliada através do IMC. (21) Fatores de risco de doença CV importantes mas que não fazem parte da definição de SM são o colesterol LDL elevado, tabagismo, história familiar de doença coronária precoce e idade superior a 45 anos nos homens e superior a 55 anos nas mulheres. (13)

Mulheres com DM 2 têm um risco 4-6 vezes superior de desenvolver DCV, enquanto nos homens o risco está aumentado 2-3 vezes. Num estudo de 13 anos de seguimento de 1296 não-diabéticos e 835 diabéticos tipo 2, os homens apresentaram maior risco de doença coronária comparativamente com as mulheres; no entanto, o perigo de desenvolver doença coronária relacionado com a DM foi superior nas mulheres. Neste estudo, o OR de

doença coronária é de 2.8 nos homens diabéticos e 9.5 nas mulheres diabéticas quando comparados com não-diabéticos. (23)

O estudo CATIE revelou que o risco de DCV ao longo de dez anos é superior nos grupos tratados com olanzapina, intermédio no grupo da quetiapina e menor na risperidona e ziprasidona. Estas diferenças observaram-se independentemente da idade. As diferenças observadas entre os fármacos poderão estar relacionadas com a diminuição do colesterol total e elevação do HDL, que se observa nos doentes tratados com risperidona e ziprasidona. (46)

No estudo CLAMORS (3), os resultados foram semelhantes aos observados por Correll et al. (47), Cohn et al. (48) e estudo CATIE, estabelecendo o risco a 10 anos de doença coronária em 9,4% no sexo masculino e 6,3% no sexo feminino. (3)

MONITORIZAÇÃO E TRATAMENTO

A ADA/APA Consensus Development Conference recomenda que a avaliação inicial do doente esquizofrénico prévia à instituição dos AA inclua a pesquisa da história pessoal e familiar de obesidade, DM, dislipidemia, HTA e DCV e avaliação de altura e peso (cálculo do IMC), perímetro abdominal, PA, glicemia e perfil lipídico em jejum. (2,5,13,19)

O peso deverá ser avaliado às 4, 8 e 12 semanas após o início do tratamento e posteriormente de 3 em 3 meses. A avaliação da glicemia, perfil lipídico e PA deverá realizar-se, pelo menos, a cada 3 meses após o início do tratamento. (11,17,19)

A nível da prevenção, deve ser recomendada a prática regular de exercício físico e fornecido aconselhamento nutricional aos indivíduos que verificarem aumento de peso, (5,16,19) assim como medidas de controlo do peso e cessação tabágica e alcoólica. (2,19)

Doentes obesos, diabéticos ou em risco de desenvolver DM, devem ser tratados preferencialmente com aripiprazole ou ziprasidona, pois são os fármacos menos associados ao desenvolvimento de efeitos metabólicos. (5)

Caso se verifique aumento ponderal superior a 5 % do peso basal ou aumento de uma unidade do IMC após o início do tratamento, deverá ser considerada a substituição do fármaco por outro AA associado a menores efeitos metabólicos, nomeadamente o aripiprazole ou a ziprasidona. (2,5,11,19)

Num estudo realizado em 84 doentes que mudaram de outros AA para ziprasidona, a diminuição do peso foi superior no grupo que tomava olanzapina (-7,0kg), comparada com a risperidona (-2,2kg). A diminuição do IMC foi também superior na olanzapina do que da risperidona (-2,1 e -0,8 kg respetivamente), assim como a da glicemia (-18,9 e -10,2 mg/dl respetivamente), do nível total de colesterol (-33,0 e -7,5 mg/dl), e dos triglicérideos (-56,7 e -25,0 mg/dl). Em relação à diminuição dos sintomas, verificou-se que a taxa de remissão passou de 24,2% a 42,4% após 6 meses de tratamento com ziprasidona. Este facto pode dever-se a uma melhor adesão ao tratamento por diminuição dos efeitos metabólicos. (8)

Em relação aos fármacos que mostraram diminuir o peso, comparativamente com o placebo, obtiveram-se bons resultados com a metformina (-2,94kg), fenfluramina (-2,60kg), sibutramina (-2,56kg), topiramato (-2,52kg) e reboxetina (-1,90kg). Adicionalmente, a associação da metformina com rosiglitazona mostrou benefícios a nível do perímetro abdominal, glicemia e insulina. (49) Um estudo randomizado de 128 doentes esquizofrénicos demonstrou que a metformina 750mg/dia em combinação com modificação do estilo de vida tem maior efeito a reduzir o IMC, a resistência à insulina e o perímetro abdominal do que a metformina ou modificação do estilo de vida separadamente. (5)

Como os níveis de LDL estão associados a risco CV, baixar esses níveis é o alvo da terapêutica. Fármacos que diminuem o LDL, como as estatinas, são prescritos a fim de se atingir os níveis de LDL normais. O ácido acetilsalicílico (AAS) em dose baixa pode ser

usado para diminuir o estado pró-trombótico em doentes que têm SM e risco de DCV aumentado. (13) A adição de fármacos para o tratamento da DM ou HTA aos AA poderá ser benéfico para o tratamento e melhoria da qualidade de vida do doente esquizofrénico. (19)

Conclusão

A prevalência da SM é 2-4 vezes superior nos doentes esquizofrénicos comparativamente com a população geral, facto que se deve não só ao estilo de vida destes doentes como ao aumento ponderal, dislipidemia, resistência à insulina e DM 2 despoletados pelos AA. Quanto maior a associação do fármaco a estes efeitos metabólicos, maior o risco de desenvolver SM e, conseqüentemente, maior o risco de aparecimento de DCV.

Os AA associados a maior risco de efeitos metabólicos são a clozapina e olanzapina, seguidos pela quetiapina e risperidona e, com menor risco, aripiprazole e ziprasidona. Esta seriação dos fármacos baseada no risco observa-se tanto para o aumento ponderal, como para a dislipidemia e DM 2. Este facto poderá ser explicado pela associação entre o aumento do perímetro abdominal, que ocorre com o aumento de peso, e a dislipidemia, e que, por sua vez, estão associados à diminuição da sensibilidade à insulina, culminando no aparecimento de DM 2. Há que ter ainda em conta a possível predisposição genética destes doentes para a DM, visto que a prevalência de DM nos familiares destes doentes é também superior comparativamente com a população geral.

Os doentes com SM têm um risco 2-3 vezes superior de mortalidade cardiovascular e um risco 2 vezes superior de mortalidade de qualquer etiologia, comparativamente com a população geral, tornando-se essencial monitorizar e tratar cada um dos parâmetros da SM a fim de evitar este desfecho. É de extrema importância a pesquisa da história pessoal e familiar de obesidade, DM, dislipidemia, HTA e DCV e avaliação de altura e peso (cálculo do IMC), perímetro abdominal, PA, glicemia e perfil lipídico em jejum previamente à instituição de AA, assim como a monitorização do peso às 4, 8 e 12 semanas e de todos os parâmetros de 3 em 3 meses após o início do tratamento.

Os indivíduos medicados com AA devem receber ensino nutricional e ser instigados a praticar exercício físico regularmente, assim como cessar hábitos tabágicos e alcoólicos. Caso se observe aumento ponderal superior a 5% do peso basal, deverá proceder-se à substituição do AA por outro com menores efeitos metabólicos, tais como o aripiprazole e ziprasidona. Estes dois fármacos devem ser, por essa mesma razão, a primeira opção nos doentes que já são obesos ou têm DM ou estão em risco de a desenvolver. Fármacos como a metformina, fenfluramina, sibutramina, topiramato e reboxetina podem e devem ser usados para diminuir o peso, assim como as estatinas, os anti-hipertensores e o AAS devem ser usados para tratar a dislipidemia, HTA e estados pró-trombóticos, de forma a controlar estas situações e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Referências

- 1 - Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7:9-37.
- 2 - Jacob R, Chowdhury NA. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci* 2008; 62:23-31.
- 3 - Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; on behalf of the CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS study. *Schizophr Res* 90 (2007) 162-173.
- 4 - Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry* 2011; 53: 128-33.
- 5 - Church TJ, Hamer DA, Ulbrich TR. Assessment and management of atypical antipsychotic-induced metabolic abnormalities. *US Pharm.* 2010; 35(11):41-48.
- 6 - Donna A. Wirshing, MD, William C. Wirshing, MD, Stephen R. Marder, MD, C. Scott Saunders, MD, Elizabeth H. Rossotto, PhD, Stephen M. Erhart, MD. Atypical Antipsychotics: A Practical Review. *Medscape Psychiatry & Mental Health Journal.* 1997; 2(5).
- 7 - Vidarsdottir S, de Leeuw van Weenen JE, Frolich M, Roelfsema F, Romijn JA, Pijl H. Effects of olanzapine and haloperidol on the metabolic status of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:118–125.
- 8 - J.M. Montes, J.L. Rodriguez, E. Balbo, P. Sopelana, E. Martin, J.A. Soto, J.F. Delgado, T. Diez, I. Villardaga. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone, *Prog.Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31 (2007)383–388.
- 9 - KE Moeller, SK Rigler, A Mayorga, N Nazir, Theresa I. Shireman. Quality of monitoring for metabolic effects associated with second generation antipsychotics in patients with schizophrenia on public insurance. *Schizophr Res* 126 (2011) 117-123.

- 10 - Pope A, Adams C, Paton C, Weaver T, Barnes TR. Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used. *Br J Psychiatry*. 2010; 197:67-72
- 11 - Newcomer J. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*. 2007; 13:170–177.
- 12 - Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr* 2006; 11: 32-39.
- 13 - Fenton WS, Chavez MR. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1697–1704.
- 14 - Reynolds GP (2006). Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 188: 86.
- 15 - Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr*. in press.
- 16 - P Rojas G, C Poblete A, X Orellana G, K Rouliez A, C Liberman G. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Ver Méd Chile* 2009; 137: 106-114.
- 17 - R. Padmavati. Metabolic syndrome in mental disorders. *Indian J Med Res* 131, January 2010, pp 11-13
- 18 - J Sapunar Z, S Muñoz N, T Vásquez A. Comparación del efecto de la terapia prolongada con antipsicóticos atípicos o convencionales en la incidencia de diabetes mellitus 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1417-1426.
- 19 - Compton MT, Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with the use of second-generation antipsychotics: overview. *Medscape Psychiatry* © 2007
- 20 - Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617–622.
- 21 - Henderson DC, Fan X, Sharma B et al (2009) Waist circumference is the best anthropometric predictor for insulin resistance in nondiabetic patients with schizophrenia treated with clozapine but not olanzapine. *J Psychiatr Pract* 15(4):251–261

- 22 - PJR Teixeira, FL Rocha. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Rev Psiquiatr RS mai/ago 2006; 28(2): 83-92.
- 23 - Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. Schizophr Bull 2009, 35(5):937-948.
- 24 - Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999; 156: 1668-1696.
- 25 - Patel JK, Buckley PF, Woolson S, et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. Schizophr Res. 2009;111: 9-16.
- 26 - Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar.(abstract)
- 27 - Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. in press.
- 28 - American Psychiatric Association Practice Guideline Needs Updating, Researcher Says D Brauser. No evidence to support recommendation to use atypical over first-generation antipsychotic.. J Clin Psychiatry. Published online September 21, 2010.
- 29 - Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, Davis S, Stroup TS, Swartz M, Lieberman J, Rosenheck R. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 128(2011) 166-170.
- 30 - Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. Schizophr Res. 2003; 59(1): 19-27. (abstract)
- 31 - Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. Am J Psychiatry 2006;163:1276–1279.

- 32 - Alm  ras N, Depr  s JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C, et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(4): 557-64. (abstract)
- 33 - Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(10): 1837-47.
- 34 - Koro CE, Fedder DO, L'italien GJ, Weiss, S., Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(11): 1021-6.
- 35 - Lambert BL, Chang KY, Tafesse E, et al. Association between antipsychotic treatment and hyperlipidemia among California Medicaid patients with schizophrenia. *Clin Psychopharmacol*. 2005; 25: 12-18. (abstract)
- 36 - Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl 23):30-38.
- 37 - Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Effect of antipsychotic medications on glucose and lipid levels. *J Clin Pharmacol*. 2010 Apr 21.
- 38 - Smith RC, Lindenmayer JP, Hu Q, Kelly E, Viviano TF, Cornwell J, Vaidyanathanaswamy S, Marcovina S, Davis JM. Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: A randomized five month study. *Schizophr Res*. 2010 Jul;120(1-3):204-9.
- 39 - Remington, Gary. 2006. "Schizophrenia, Antipsychotics, and the Metabolic Syndrome: Is there a silver lining?" *American Journal of Psychiatry* 163:1132-1134.
- 40 - Reis JS, Alvarenga T, Rosario PW, Menezes PA, Rocha RS, Purisch S. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: case report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007, 51:488-493.

- 41 - Sowell Mo, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A, et al. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapina, risperidona, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6): 2918-23. (abstract)
- 42 - Newcomer JW, Haupt DW, Melson AK, Schweiger J. Insulin resistance measured with euglycemic clamps during antipsychotic treatment in schizophrenia. (abstract)
- 43 - Howes OD, Bhatnagar A, Gaughran FP, Amial SA, Murray RM, Pilowsky LS. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without change in insulin resistance. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(2): 361-3.
- 44 - Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(1): 19-28. (abstract)
- 45 - Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 1709-1711.
- 46 - Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):175-187.
- 47 - Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu, P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 575-83.
- 48 - Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
- 49 - Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systemic review and meta analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1520-1530.

Anexos

REGRAS DE PUBLICAÇÃO NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Formatação dos manuscritos

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efetuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos.

Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excerto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) O título (conciso e descritivo);
- 2) Um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) Os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) A filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) O nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) Os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) Contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) Conceção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) Redação do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
- 3) Aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudos e supervisionou todos os aspetos da sua implementação. António Silva colaborou na conceção do estudo e efetuou a análise dos dados. Manuel Silva efetuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluído bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objetivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efetuadas as referências indispensáveis para justificar os objetivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) A amostra em estudo;
- 2) A localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) Os métodos de recolha de dados;
- 4) Análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efetuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de $P=NS$, $P < 0,05$ ou $P > 0,05$, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $P < 0,0001$.

Tabelas e Figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato eletrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excecionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspetos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objetivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parêntesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: LaraghJH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Eletrônico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- Consentimento informado de cada participante;
- Consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efetuadas tentativas de ocultar a respetiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- Autorizações para utilização de material previamente publicado;
- Autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.